FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ELONVA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mcg/0,5 mL

ELONVA SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mcg/0,5 mL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
12 ABR 2016
Nº Ref.: MT731887/15
Nº Registro: B-2162/15
Firma Profesional:

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Elonva solución inyectable 100 microgramos/0,5 mL

Elonva solución inyectable 150 microgramos/0,5 mL

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Elonva solución inyectable 100 microgramos/0,5 mL:

Cada jeringa prellenada contiene 100 microgramos de corifolitropina alfa en 0,5 mL de solución inyectable.

Elonva solución inyectable 150 microgramos/0,5 mL:

Cada jeringa prellenada contiene 150 microgramos de corifolitropina alfa en 0,5 mL de solución inyectable.

La corifolitropina alfa es una glicoproteína producida en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante, utilizando un medio de cultivo celular definido químicamente sin el agregado de antibióticos, proteínas derivadas de humanos o de animales (libre de proteínas) ni ningún otro componente de origen humano o animal.

Para la lista completa de excipientes, ver punto 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa clara e incolora.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Estimulación Ovárica Controlada (EOC) en combinación con un antagonista de la GnRH (Hormona Liberadora de Gonadotropina), para el desarrollo de folículos múltiples en mujeres con trastornos de fertilidad que participan en un programa de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

4.2 Posología y modo de administración

El tratamiento con Elonva debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

~~En mujeres con peso corporal ≤ 60 Kg se debe administrar una dosis única de 100 microgramos.~~

~~En mujeres con peso corporal > 60 Kg se debe administrar una dosis única de 150 microgramos.~~

En el tratamiento de mujeres en edad reproductiva, la dosis de Elonva se basa en el peso y la edad.

- Se recomienda una dosis única de 100 microgramos en mujeres que pesan 60 kilogramos o menos y tienen 36 años de edad o menores.

- Se recomienda una dosis única de 150 microgramos en mujeres que:
  - pesan más de 60 kilogramos, independientemente de la edad.
  - pesan 50 kilogramos o más y tienen más de 36 años de edad.

Las mujeres mayores de 36 años de edad que pesan menos de 50 kilogramos no fueron estudiadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

		Peso corporal		
		Menos de 50 Kg	50 – 60 Kg	Más de 60 Kg
Edad	36 años o menor	100 microgramos	100 microgramos	150 microgramos
	Mayor de 36 años	No estudiado.	150 microgramos	150 microgramos

Las dosis recomendadas de Elonva sólo han sido determinadas en un ciclo de tratamiento con un antagonista de GnRH que se administró desde el día de estimulación 5 ó 6 en adelante (ver también las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Día 1 de estimulación:

Se deberá administrar Elonva en una sola inyección subcutánea, preferentemente en la pared abdominal, durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual.

~~Las dosis recomendadas de Elonva solo han sido establecidas en un régimen de tratamiento con un antagonista de la GnRH (ver sección 4.1 y 4.4).~~

Día 5 ó 6 de estimulación:

El tratamiento con un antagonista de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) deberá comenzar el día 5 ó 6 de la estimulación dependiendo de la respuesta ovárica, es decir, el número y tamaño de los folículos en crecimiento. La determinación simultánea de los niveles de estradiol en suero también puede ser útil. El antagonista de la GnRH se utiliza para prevenir variaciones prematuras de la Hormona Luteinizante (LH).

Día 8 de la estimulación:

Siete días después del día 1 de estimulación con la inyección de Elonva, el tratamiento puede continuar con inyecciones diarias de Hormona Folículo Estimulante (recombinante) (FSH (rec)) hasta que se hayan alcanzado los criterios para inducir la maduración final de los ovocitos (3 folículos ≥ 17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

mm). La dosis diaria de FSH (rec) puede depender de la respuesta ovárica, la que debe ser monitoreada por evaluaciones ecográficas periódicas desde el día 5 ó 6 de estimulación en adelante. En las pacientes con respuesta normal se recomienda una dosis diaria de 150 UI de FSH (rec).

La administración de FSH (rec) en el día de la administración de Gonadotrofina Coriónica humana (hCG) puede ser omitida, dependiendo de la respuesta ovárica. En general el desarrollo folicular adecuado es alcanzado en promedio en el noveno día de tratamiento (rango de 6 a 18 días).

Tan pronto como tres folículos ≥ 17 mm sean observados una única inyección de 5.000 hasta 10.000 UI de hCG se administra el mismo día o el día después de inducir la maduración final de los ovocitos. En caso de una respuesta ovárica excesiva, consulte las recomendaciones dadas en la sección 4.4 con el fin de minimizar el riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: No hay estudios clínicos que se hayan realizado en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la eliminación de corifolitropina alfa puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de Elonva en estas mujeres (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática: Aunque no hay disponibles datos en pacientes con insuficiencia hepática, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte la eliminación de corifolitropina alfa (ver sección 5.2).

Población pediátrica

En la indicación aprobada para Elonva no se considera el uso en población pediátrica.

Forma de administración

La inyección subcutánea de Elonva puede llevarse a cabo por la propia mujer o su pareja, a condición de que sean dadas las instrucciones específicas por el médico. La autoadministración de Elonva sólo debe ser realizada por las mujeres que se encuentren bien motivadas, debidamente capacitadas y con acceso a las recomendaciones de un experto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Tumores de ovario, mama, útero, glándula hipofisaria o hipotálamo.
- Sangrado vaginal anormal (no menstrual) sin una causa conocida/diagnosticada.
- Insuficiencia ovárica primaria.
- Quistes ováricos o agrandamiento de los ovarios.
- Antecedentes de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).
- Un ciclo de EOC anterior que resultó en más de 30 folículos ≥ 11 mm medido por ecografía.
- Un recuento basal del folículo antral > 20.
- Fibromas uterinos incompatibles con el embarazo.
- Malformaciones de los órganos reproductores incompatibles con el embarazo.
- Embarazo (Ver sección 4.6)
- Síndrome de ovario poliquístico (SOPQ)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Evaluación de Infertilidad antes de comenzar el tratamiento

- Antes de comenzar el tratamiento debe valorarse adecuadamente la infertilidad de la pareja. En particular, debe evaluarse si la mujer padece hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y tumores hipofisiarios o hipotalámicos, proporcionándole un tratamiento específico adecuado. Las condiciones médicas que contraindiquen el embarazo también deben ser evaluadas antes de comenzar el tratamiento con Elonva.

Dosificación durante el ciclo de estimulación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Elonva sólo debe ser administrado en una sola inyección subcutánea. No se deberán administrar inyecciones adicionales de Elonva dentro del mismo ciclo de tratamiento (Ver también sección 4.2).
- Después de la administración de Elonva, no se deberá administrar productos adicionales conteniendo FSH antes del día 8 de estimulación (ver también punto 4.2).

Insuficiencia renal

- En pacientes con insuficiencia renal puede ser reducida la excreción de corifolitropina alfa (ver sección 4.2 y 5.2). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Elonva en estas mujeres.

No recomendado con un protocolo de agonista de GnRH

- Los datos sobre el uso de Elonva combinado con un agonista de la GnRH son limitados. Por lo tanto, Elonva no se recomienda que sea utilizado con un agonista de la GnRH (ver también punto 4.2).

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO):

El SHO es un evento médico diferente del agrandamiento ovárico no complicado. Los signos y síntomas clínicos del SHO leve y moderado son dolor abdominal, náuseas, diarrea, agrandamiento leve a moderado de los ovarios y quistes ováricos. El SHO severo puede poner en peligro la vida. Los signos y síntomas clínicos del SHO severo son quistes ováricos grandes, dolor abdominal agudo, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, disnea, oliguria, anormalidades hematológicas y aumento de peso. En casos raros se puede observar tromboembolismo venoso o arterial en asociación con el SHO. También se han reportados, en asociación con SHO, anormalidades en las pruebas de función hepática transitorias, que indican disfunción hepática con o sin cambios morfológicos en la biopsia del hígado.

El SHO puede ser causado por la administración de Gonadotropina Coriónica humana (hCG) y por el embarazo (hCG endógena). El SHO

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

temprano ocurre usualmente dentro de los 10 días posteriores a la administración de hCG y puede estar asociado con una respuesta ovárica excesiva a la estimulación con gonadotropina. El SHO tardío ocurre después de más de 10 días de la administración de hCG, como consecuencia de un embarazo (múltiple). Debido al riesgo de desarrollar SHO, las pacientes deberán ser monitoreadas durante por lo menos dos semanas después de la administración de hCG.

Las mujeres con factores de riesgo conocidos para una respuesta ovárica alta pueden ser especialmente propensas al desarrollo de SHO durante o después del tratamiento con Elonva. Para las mujeres que tienen su primer ciclo de estimulación ovárica, para los que sólo se conocen parcialmente los factores de riesgo, se recomienda una monitorización cuidadosa de una potencial hiperrespuesta ovárica.

Para minimizar el riesgo de SHO se deberán realizar evaluaciones ecográficas del desarrollo folicular antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el tratamiento. La determinación simultánea de los niveles de estradiol en suero también puede ser útil. En las TRA existe mayor riesgo de SHO con 18 o más folículos de 11 mm o más de diámetro. Cuando en total existen 30 folículos o más se recomienda suspender la administración de hCG.

Dependiendo de la respuesta ovárica, las siguientes medidas pueden ser consideradas para minimizar el riesgo de SHO:

- suspender la estimulación adicional con una gonadotropina durante 3 días como máximo (*coasting*);
- no administrar hCG y cancelar el ciclo de tratamiento;
- administrar una dosis de hCG urinaria inferior a 10.000 UI para inducir la maduración final de los ovocitos, por ej. 5.000 UI de hCG o 250 microgramos de hCG rec (que es equivalente a 6.500 UI de hCG urinaria aproximadamente);
- cancelar la transferencia de embriones frescos y criopreservar embriones;
- evitar la administración de hCG para el apoyo de la fase lútea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La adherencia a la dosis y al régimen de tratamiento recomendados para Elonva y el monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica son importantes para minimizar el riesgo de SHO. Si se desarrolla SHO, se debe implementar y seguir un manejo estándar y adecuado del SHO.

Torsión ovárica

- La torsión ovárica se ha reportado después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva. Esto puede estar relacionado con otras condiciones, tales como el SHO, embarazo, cirugía abdominal previa, antecedentes de torsión ovárica y quistes ováricos anteriores o actuales. El diagnóstico precoz y destorsión inmediata puede limitar los daños en el ovario debido a la reducción de suministro de sangre.

Gestación Multi-fetal y nacimiento

- Se han informado embarazos y nacimientos múltiples para todos los tratamientos con gonadotropina incluyendo Elonva. Se deberá informar a la mujer y a su pareja los riesgos potenciales para la madre (complicaciones del embarazo y del parto) y el neonato (bajo peso al nacer) antes de iniciar el tratamiento. En mujeres sometidas a procedimientos de TRA, el riesgo de embarazo múltiple está principalmente relacionado con la cantidad de embriones transferidos.

Embarazo ectópico

- Debido a que las mujeres infértiles sometidas a TRA, tienen una mayor incidencia de embarazos ectópicos. Es importante la confirmación ecográfica temprana de que un embarazo es intrauterino, y excluir la posibilidad de un embarazo extrauterino.

Malformaciones congénitas

- La incidencia de malformaciones congénitas después de TRA puede ser ligeramente mayor que la observada después de concepciones espontáneas. Se cree que esto se debe a diferencias en las características de los progenitores (por ej., edad de la madre, características del semen) y a la mayor incidencia de embarazos múltiples.

Neoplasias ováricas y de otros órganos reproductores

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- Se han informado neoplasias ováricas y de otros órganos reproductores, tanto benignas como malignas, en mujeres sometidas a múltiples regímenes de tratamiento de la infertilidad. No se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Complicaciones vasculares

- Después del tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva se han reportado eventos tromboembólicos, tanto en asociación con SHO como independiente de él. La trombosis intravascular ya sea venosa o arterial puede originar la reducción del flujo sanguíneo a los órganos vitales o las extremidades. En mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para tromboembolismo, como por ejemplo antecedentes personales o familiares, obesidad severa o trombofilia, el tratamiento con gonadotropinas, incluyendo Elonva, puede aumentar más este riesgo. En estas mujeres es necesario considerar los beneficios de la administración de gonadotropinas, incluyendo Elonva, frente a los riesgos. Sin embargo, se deberá observar que el embarazo en sí también conlleva un aumento del riesgo de trombosis.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se realizaron estudios de interacción con Elonva y otros medicamentos. Debido a que la corifolitropina alfa no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450, no se prevén interacciones metabólicas con otros productos medicinales.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de Elonva durante el embarazo está contraindicado. En el caso de exposición accidental a Elonva durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para excluir un resultado adverso del embarazo. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver datos de seguridad preclínica en sección 5.3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Lactancia

El uso de Elonva durante la lactancia no está indicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se realizaron estudios sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Elonva puede causar mareos. Se deberá informar a las mujeres que no deberán conducir vehículos ni operar maquinaria si se sienten mareadas.

4.8 Efectos no deseados

Las reacciones adversas al fármaco informadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Elonva en los estudios clínicos (N=2.397) son molestias pélvicas (6,0%) SHO (~~5,2~~ 4,3%, ver también sección 4.4), ~~dolor pélvico (4,1%) y molestias pélvicas (5,5%)~~, cefalea (~~3,2~~ 4,0%), dolor pélvico (2,9%), náuseas (~~1,7~~ 2,3%), fatiga (~~1,4~~ 1,5%) y ~~molestias~~ sensibilidad mamaria ~~(que incluyen sensibilidad a la palpación)~~ (~~1,2~~ 1,3%).

La tabla siguiente muestra las principales reacciones adversas al fármaco en mujeres tratadas con Elonva en los estudios clínicos de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema ~~el sistema orgánico~~ y la frecuencia; ~~común~~ frecuente (≥ 1%, < 10%), poco ~~común~~ frecuente (≥ 0,1%, < 1%).

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Cambios de estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	~~Común~~ Frecuente	Cefalea
	Poco ~~Común~~ frecuente	Mareos
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Sofocos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos gastrointestinales	~~Común~~ Frecuente	Náuseas
	Poco ~~común~~ frecuente	~~Dolor~~ Distensión abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento ~~y distensión abdominal~~
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Dolor de espalda
Afecciones del embarazo, puerperio y perinatales	Poco frecuente	Aborto espontáneo
Trastornos del aparato reproductor y las mamas	~~Común~~ Frecuente	SHO, dolor pélvico y molestia pélvica, ~~síntomas~~ sensibilidad mamaria
	Poco ~~común~~ frecuente	Torsión ovárica, dolor uterino/anexial, ovulación prematura, dolor en las mamas
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	~~Común~~ Frecuente	Fatiga
	Poco frecuente	Hematoma en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, irritabilidad
Investigaciones	Poco frecuente	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Poco frecuente	Dolor del procedimiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Además se informaron embarazo ectópico~~, aborto espontáneo~~ y gestaciones múltiples. Estos efectos se consideran relacionados con TRA o el posterior embarazo.

4.9 Sobredosis

Más de una inyección de Elonva en un ciclo de tratamiento o una dosis demasiado alta de Elonva y/o de FSH (rec) puede aumentar el riesgo de SHO. Después de la administración de Elonva, no se deberá administrar productos adicionales conteniendo FSH antes del día 8 de estimulación ya que esto también puede aumentar el riesgo de SHO. Para las medidas de prevención y manejo de SHO ver sección 4.4.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas
Código ATC: G03 GA09.

La corifolitropina alfa está diseñada como un estimulante folicular de efecto prolongado con el mismo perfil farmacodinámico que la FSH (rec), pero con una duración marcadamente prolongada de la actividad de FSH. Debido a su capacidad para iniciar y mantener el crecimiento folicular múltiple durante toda una semana, una sola inyección subcutánea de la dosis recomendada de Elonva puede reemplazar las primeras siete inyecciones de cualquier preparado de FSH (rec) en un ciclo de tratamiento de EOC. La duración prolongada de la actividad de la FSH se logró mediante el agregado del péptido carboxi-terminal de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (hCG) a la cadena β de la FSH humana. La corifolitropina alfa no presenta ninguna actividad intrínseca de LH/hCG.

Información de los estudios clínicos
~~En dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, el tratamiento con una sola inyección subcutánea de Elonva, 100 microgramos (estudio A) o 150~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~microgramos (estudio B), durante los primeros siete días de EOC dio como resultado una cantidad significativamente mayor de ovocitos recuperados en comparación con el tratamiento con una dosis diaria de 150 ó 200 UI de FSH rec, respectivamente. Sin embargo, la diferencia fue dentro de los márgenes predefinidos de equivalencia.~~

~~Variable de eficacia primaria~~	~~Estudio A Peso corporal ≤ 60 kg~~		~~Estudio B Peso corporal > 60 kg~~	
	~~100 microgramos Elonva (N=268)~~	~~150 UI FSH rec (N=128)~~	~~150 microgramos Elonva (N=756)~~	~~200 UI FSH rec (N=750)~~
~~Cantidad media de ovocitos recuperados~~	~~13,3~~	~~10,6~~	~~13,7~~	~~12,5~~
~~Diferencia [IC del 95%]~~	~~2,5 [1,2; 3,9]~~		~~1,2 [0,5; 1,9]~~	

~~En el estudio que utilizó 150 microgramos (estudio B) también se evaluó el embarazo como parámetro de eficacia primario para Elonva en comparación directa con la FSH rec, y se establecieron tasas de éxito similares.~~

~~Variable de eficacia primaria~~	~~Estudio B Peso corporal > 60 kg~~	
	~~150 microgramos Elonva (N=756)~~	~~200 UI FSH rec (N=750)~~
~~Tasa de embarazo en curso (%)~~	~~38,9~~	~~38,1~~
~~Diferencia [IC del 95%]~~	~~0,9 [-3,9; 5,7]~~	

En tres ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego (ENSURE, ENGAGE y PURSUE), el tratamiento con una inyección subcutánea única de Elonva, 100 microgramos (estudio ENSURE) o 150 microgramos (estudios ENGAGE Y PURSUE), para los primeros siete días de COS, fue comparado con el tratamiento con una dosis diaria de 150, 200 o 300 UI de recFSH, respectivamente. En los tres ensayos clínicos se utilizó supresión de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

hipófisis con un antagonista de la GnRH (inyección de acetato de ganirelix en dosis diarias de 0,25 mg).

En el estudio ENSURE, 396 mujeres sanas en fase ovulatoria normal, de entre 18 y 36 años, con peso corporal igual o menor que 60 kg, fueron tratadas por un ciclo con 100 microgramos de Elonva y supresión hipofisaria con un antagonista de la GnRH como parte del programa ART. El criterio de valoración de eficacia principal fue la cantidad de oocitos recuperados. La mediana de la duración total de la estimulación fue de 9 días en ambos grupos, lo que indica que para completar la estimulación ovárica desde la estimulación del Día 8 en adelante se necesitaron 2 días de recFSH (en este estudio, la recFSH se administró el mismo día que la hCG).

En el estudio ENGAGE, 1.506 mujeres sanas en fase ovulatoria normal, de entre 18 y 36 años, con peso corporal mayor que 60 kg y menor o igual que 90 kg, fueron tratadas por un ciclo con 150 microgramos de Elonva y supresión hipofisaria con un antagonista de la GnRH como parte del programa ART. Los criterios de valoración de eficacia principal concomitante fueron la tasa de embarazos en curso y la cantidad de oocitos recuperados. La mediana de la duración total de la estimulación fue de 9 días en ambos grupos, lo que indica que para completar la estimulación ovárica desde la estimulación del Día 8 en adelante se necesitaron 2 días de recFSH (en este estudio, la recFSH se administró el mismo día que la hCG).

En el estudio PURSUE, 1390 mujeres sanas en fase ovulatoria normal, de entre 35 y 42 años, con peso corporal mayor o igual que 50 kg, fueron tratadas por un ciclo con 150 microgramos de Elonva y supresión hipofisaria con un antagonista de la GnRH como parte del programa ART. El criterio de valoración de eficacia principal concomitante fue la tasa de embarazos vitales. La cantidad de oocitos recuperados fue un criterio de valoración de eficacia secundario clave. La mediana de la duración total de la estimulación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

fue de 9 días en ambos grupos, lo que indica que para completar la estimulación ovárica desde la estimulación del Día 8 en adelante se necesitó 1 día de recFSH (en este estudio, el día de la hCG no se administró recFSH).

Cantidad de oocitos recuperados

En los tres estudios, el tratamiento con una inyección única de Elonva, 100 o 150 microgramos, durante los primeros 7 días de COS, resultó en una mayor cantidad de oocitos recuperados, comparado con el tratamiento con una dosis diaria de recFSH. Sin embargo, las diferencias estuvieron dentro de los márgenes de equivalencia (ENGAGE y ENSURE) o de no inferioridad (PURSUE) predefinidos. Consulte la Tabla 1 a continuación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 1: Cantidad media de oocitos recuperados en ENSURE, ENGAGE y PURSUE

Población con intención de tratar (*Intent-to-Treat Population*, ITT)

Parámetro	**ENSURE** (18 a 36 años de edad) (peso corporal menor o igual que 60 Kg)		**ENGAGE** (18 a 36 años de edad) (peso corporal mayor que 60 Kg y menor o igual que 90 Kg)		**PURSUE** (35 a 42 años de edad) (peso corporal mayor o igual que 50 Kg)	
	Elonva 100 µg	**recFSH 150 UI**	**Elonva 150 µg**	**recFSH 200 UI**	**Elonva 150 µg**	**recFSH 300 UI**
	N=268	N=128	N=756	N=750	N=694	N=696
Cantidad media de oocitos	13,3	10,6	13,8	12,6	10,7	10,3
Diferencia [IC del 95 %]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]		0,5 [-0,2; 1,2]	

Embarazo de los ciclos nuevos en ENGAGE y PURSUE

En el estudio ENGAGE, la no inferioridad entre Elonva y recFSH se demostró en las tasas de embarazos en curso, siendo la tasa de embarazo en curso definida como la presencia de al menos 1 feto con actividad cardíaca evaluada al menos 10 semanas después de la transferencia del embrión.

En el estudio PURSUE, la no inferioridad entre Elonva y recFSH se demostró en la tasa de embarazos vitales, siendo la tasa de embarazos vitales definida

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

como el porcentaje de sujetos con al menos 1 feto con actividad cardíaca evaluada entre 5 y 6 semanas después de la transferencia del embrión.

Los resultados de embarazo de los ciclos nuevos de ENGAGE y PURSUE están resumidos en la Tabla 2, a continuación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 2: Resultados de embarazo de los ciclos nuevos en ENGAGE y PURSUE

Población con intención de tratar (ITT)

Parámetro	Ciclos nuevos de ENGAGE† (18 a 36 años de edad) (peso corporal mayor que 60 Kg y menor o igual que 90 Kg)			Ciclos nuevos de PURSUE‡ (35 a 42 años de edad) (peso corporal mayor o igual que 50 Kg)		
	Elonva 150 µg	**recFSH 200 UI**	**Diferencia [IC del 95 %]**	**Elonva 150 µg**	**recFSH 300 UI**	**Diferencia [IC del 95 %]**
	N=756	N=750		N=694	N=696	
Tasa de embarazos vitales	39,9 %	39,1 %	1,1 [-3,8, 5,9]	23,9 %	26,9 %	-3,0 [-7,3, 1,4]
Tasa de embarazos en curso	39,0 %	38,1 %	1,1 [-3,8, 5,9]	22,2 %	24,0 %	-1,9 [-6,1, 2,3]
Nacimientos con vida*	35,6 %	34,4 %	1,3 [-3,5, 6,1]	21,3 %	23,4 %	-2,3 [-6,5, 1,9]

†El criterio de valoración de eficacia principal en el estudio ENGAGE fue el embarazo en curso (evaluado al menos 10 semanas después de la transferencia del embrión).

‡El criterio de valoración de eficacia principal en el estudio PURSUE fue la tasa de embarazos vitales, definida como el porcentaje de sujetos con al menos 1 feto con actividad cardíaca evaluada entre 5 y 6 semanas después de la transferencia del embrión.

*La tasa de nacimientos con vida fue un criterio de valoración de eficacia secundario en los estudios ENGAGE y PURSUE.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En estos ensayos clínicos, el perfil de seguridad de una inyección única de Elonva fue comparable con el de las inyecciones diarias con recFSH.

Embarazo a partir de los ciclos de transferencia de embrión congelado–descongelado (TECD) en ENGAGE y PURSUE

El ensayo de seguimiento de TECD del estudio ENGAGE incluyó a mujeres en las que se utilizó al menos 1 embrión descongelado durante hasta un mínimo de 1 año posterior a la crioconservación. La cantidad media de embriones transferidos en los ciclos TECD de ENGAGE fue 1,7 en ambos grupos de tratamiento.

El ensayo de seguimiento de TECD del estudio PURSUE incluyó a mujeres en las que se utilizó al menos 1 embrión descongelado dentro del plazo de 2 años desde la fecha de la última crioconservación para este ensayo. La cantidad media de embriones transferidos en los ciclos TECD de PURSUE fue 2,4 en ambos grupos de tratamiento. Este ensayo también proporcionó datos de seguridad sobre los bebés nacidos a partir de embriones crioconservados.

Los resultados de embarazo de los ciclos TECD de ENGAGE y PURSUE están resumidos en la Tabla 3, a continuación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 3: Resultados de embarazo de los ciclos TECD en ENGAGE y PURSUE

Población con intención de tratar (ITT)

	Ciclos TECD de ENGAGE (18 a 36 años de edad) (peso corporal mayor que 60 Kg y menor o igual que 90 Kg)						Ciclos TECD de PURSUE (35 a 42 años de edad) (peso corporal mayor o igual que 50 Kg)					
	Elonva 150 µg			recFSH 200 UI			Elonva 150 µg			recFSH 300 UI		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Ciclo 1 de TECD[a]												
Embarazos en curso	55	148	37,2	45	147	30,6	43	152	28,3	42	145	29,0
Nacidos con vida	-	-	-	-	-	-	43	152	28,3	41	145	28,3
Ciclo 2 de TECD[a]												
Embarazos en curso	9	38	23,7	9	31	29,0	8	23	34,8	6	14	42,9
Nacidos con vida	-	-	-	-	-	-	8	23	34,8	6	14	42,9
Ciclo 3 de TECD[a]												
Embarazos en curso	1	9	11,1	0	4	0,0	2	5	40,0	1	4	25,0
Nacidos con vida	-	-	-	-	-	-	2	5	40,0	1	4	25,0
Ciclo 4 de TECD[a]												
Embarazos en curso	0	3	0,0	0	1	0,0	0	1	0,0	2	2	100,0
Nacidos con vida	-	-	-	-	-	-	0	1	0,0	2	2	100,0
Ciclo 5 de TECD[a]												
Embarazos en curso	0	2	0,0	0	1	0,0	-	-	-	-	-	-
Nacidos con vida	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n = cantidad de sujetos con el evento; N = cantidad total de sujetos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

[a] Transferencia por embrión.

Embarazos desde la adición de ciclos TECD hasta los ciclos nuevos de ENGAGE y PURSUE (tasas acumulativas de embarazos vitales)

La tasa acumulativa de embarazos vitales (por sujeto y por ciclo) se calculó sobre la base de los resultados de los ciclos nuevos y TECD posteriores de una única cohorte de mujeres que recibieron Elonva o recFSH en ENGAGE o PURSUE.

La tasa acumulativa de embarazos vitales de ENGAGE en sujetos que fueron tratadas con una inyección única de 150 µg de Elonva fue similar a la correspondiente en sujetos tratadas con 200 UI diarias de recFSH.

La tasa acumulativa de embarazos vitales de PURSUE en sujetos que fueron tratadas con una inyección única de 150 µg de Elonva fue similar a la correspondiente en sujetos tratadas con 300 UI diarias de recFSH.

Los resultados de embarazos se resumen en la Tabla 4, a continuación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 4: Resultados de embarazo

de los ciclos ART combinados con ciclos TECD en ENGAGE y PURSUE

Población con intención de tratar (ITT)

Parámetro	**ENGAGE** (18 a 36 años de edad) (peso corporal mayor que 60 Kg y menor o igual que 90 Kg)		**PURSUE** (35 a 42 años de edad) (peso corporal mayor o igual que 50 Kg)	
	Elonva 150 µg	**recFSH 200 UI**	**Elonva 150 µg**	**recFSH 300 UI**
Tasa acumulativa de embarazos vitales por sujeto†	N=756	N=750	N=694	N=696
	48,1 %	46,0 %	31,1 %	33,0 %
Tasa acumulativa de embarazos vitales por ciclo‡	Nc=980	Nc=974	Nc=875	Nc=861
	37,7 %	35,8 %	25,6 %	28,0 %

N=Cantidad de sujetos
Nc=Cantidad de ciclos
†La tasa acumulativa de embarazos vitales se calculó por sujeto y está basada en los ciclos nuevos y de transferencia de embrión congelado–descongelado (TECD) en ENGAGE y PURSUE.
‡La tasa acumulativa de embarazos vitales se calculó por ciclo y está basada en los ciclos nuevos y de transferencia de embrión congelado–descongelado (TECD) en ENGAGE y PURSUE.

Malformaciones congénitas informadas en bebés nacidos después de un ciclo de transferencia de embrión congelado–descongelado (TECD)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Después de utilizar Elonva, 61 bebés nacieron después de un ciclo TECD y 630 bebés nacieron después de ciclos ART nuevos. Las tasas de malformaciones congénitas (importantes y menores combinadas) informadas en bebés nacidos después de un ciclo TECD (16,4 %) fueron similares a las informadas en bebés nacidos después de ciclos ART nuevos (19,5 %).

Inmunogenicidad
De las 2511 mujeres tratadas con Elonva que fueron evaluadas para determinar la formación de anticuerpos posteriores al tratamiento, 4 (0,16 %) presentaron evidencia de formación de anticuerpos, incluidas 3 que habían sido expuestas 1 vez a Elonva y una había sido expuesta 2 veces a Elonva. En cada caso, estos anticuerpos fueron no neutralizantes y no interfirieron con la respuesta la estimulación ni con las respuestas fisiológicas normales del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HHO). Dos de estas cuatro mujeres quedaron embarazadas durante el mismo ciclo de tratamiento en el que se detectaron anticuerpos, lo que sugiere que la presencia de anticuerpos no neutralizantes después de la estimulación con Elonva no es relevante desde el punto de vista clínico.

~~El perfil de seguridad de una sola inyección de Elonva fue comparable al de la inyecciones con FSH rec diaria. En ensayos clínicos comparativos, la incidencia reportada de SHO para Elonva fue ligeramente superior a la de FSH rec, pero la diferencia fue pequeña y no fue estadísticamente significativa.~~

Electrofisiología Cardiaca

En un estudio aleatorizado, doble ciego, con placebo y activo-controlado, cruzado, de 4 períodos, 70 mujeres posmenopáusicas saludables recibieron una sola dosis terapéutica de 150 mcg de corifolitropina alfa por vía subcutánea, una sola dosis de 240 mcg supraterapéutica de corifolitropina alfa por vía subcutánea, 400 mg de moxifloxacino por vía oral, y el placebo. Ambas dosis de corifolitropina alfa no parecen prolongar el intervalo QTc durante un máximo de 216 horas después de la dosis. Después del ajuste de línea de base y el placebo, la media máxima de cambio intervalo QTc después de la administración de una dosis terapéutica de 150 mcg de corifolitropina alfa fue 1,4 mseg (1-lado 95% IC superior: 3,4 mseg). Después de la administración de la dosis de 240 mcg supraterapéutica de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

corifolitropina alfa, la media máxima de cambio del intervalo QTc fue de 1,2 mseg (1-lado 95% IC superior: 3,6 mseg).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

~~La corifolitropina alfa tiene una vida media de eliminación de 69 horas (59 – 79 horas[1]). Después de la administración de la dosis recomendada, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa son suficientes para mantener el crecimiento folicular múltiple durante toda una semana. Esto justifica el reemplazo de las primeras siete inyecciones de FSH (rec) diaria por una sola inyección subcutánea de Elonva en la EOC para el desarrollo de múltiples folículos y del embarazo en un programa de TRA (ver punto 4.2).~~

~~Después de una sola inyección subcutánea de Elonva se alcanzan concentraciones séricas máximas de corifolitropina alfa al cabo de 44 horas (34 – 57 horas[1]). La biodisponibilidad absoluta es del 58% (48 – 70%[1]). El volumen de distribución y la depuración en estado de equilibrio son de 9,2 l (6,5 – 13,1 l[1]) y 0,13 l/h (0,10 – 0,18 l/h[1]), respectivamente. Las propiedades farmacocinéticas de la corifolitropina alfa son independientes de la dosis administrada en un amplio rango (7,5 – 240 microgramos).~~

~~El peso corporal es un factor determinante de la exposición a la corifolitropina alfa. En los estudios clínicos, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa fueron similares después de la administración de 100 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres que pesaban ≤ 60 kilogramos y de 150 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres que pesaban > 60 kilogramos.~~

~~La distribución, el metabolismo y la eliminación de la corifolitropina alfa son muy similares a los de otras gonadotropinas, como por ejemplo FSH, hCG y LH. Después de la absorción en la sangre, la corifolitropina alfa se distribuye principalmente a los ovarios y los riñones. La corifolitropina alfa se elimina predominantemente por vía renal y puede verse reducida en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2 y 4.4). El metabolismo hepático contribuye en menor medida a la eliminación de corifolitropina alfa. Aunque no se~~

[1] Rango previsto para el 90% de los sujetos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~encuentran disponibles datos en pacientes con insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática es poco probable que afecte el perfil farmacocinético de corifolitropina alfa.~~

Los parámetros farmacocinéticos de corifolitropina alfa se evaluaron después de la administración subcutánea en mujeres sometidas a un ciclo de tratamiento COS.

Debido a la prolongada semivida de eliminación, después de la administración de la dosis recomendada, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa son suficientes para sostener el crecimiento folicular múltiple durante una semana completa. Por lo tanto, como alternativa a los primeros 7 días de rec(FSH) diaria en el COS para el desarrollo de múltiples folículos y embarazo en un programa ART, se puede utilizar una única inyección subcutánea de Elonva (ver Sección 4.2).

El peso corporal es una determinante de exposición a la corifolitropina alfa. La exposición media a corifolitropina alfa (AUC) después de una única inyección subcutánea es de 665 horas*ng/mL (426 1,037 horas*ng/mL[1]) y es similar después de la administración de 100 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres con peso corporal menor o igual que 60 kilogramos y de 150 microgramos de corifolitropina alfa a mujeres con peso corporal mayor que 60 kilogramos.

Absorción

Después de una única inyección subcutánea de Elonva, la media de la concentración sérica máxima (Cmáx) de corifolitropina alfa es de 4,24 ng/mL (2,49-7,21 ng/mL[1]) y se alcanza en el Tmáx medio de 44 horas (35 a 57 horas[1]) después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es del 58 % (48 % a 70 %[1]).

Distribución

La distribución, el metabolismo y la eliminación de la corifolitropina alfa son muy similares a los de otras gonadotropinas, como por ejemplo FSH, hCG y LH. Después de la absorción en la sangre, la corifolitropina alfa se distribuye principalmente a los ovarios y los riñones. La corifolitropina alfa se elimina predominantemente por vía renal. El volumen de distribución en estado

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

estacionario es de 9,2 L (6,5 a 13,1 L[1]). La exposición a corifolitropina alfa aumenta proporcionalmente con la dosis dentro del intervalo de 60 microgramos a 240 microgramos.

Eliminación

La corifolitropina alfa tiene una semivida de eliminación media ($t_{1/2}$) de 70 horas (59 a 82 horas[1]) y una depuración de 0,13 L/h (0,10 a 0,18 L/h[1]). La eliminación de la corifolitropina alfa ocurre principalmente por vía renal y la velocidad de eliminación puede verse disminuida en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4). El metabolismo hepático contribuye, en menor medida, a la eliminación de la corifolitropina alfa.

Otras poblaciones especiales

Deterioro hepático

Aunque no se encuentran disponibles datos en pacientes con insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática es poco probable que afecte el perfil farmacocinético de corifolitropina alfa.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Sobre la base de estudios convencionales de toxicidad y farmacología de seguridad con dosis únicas y repetidas, los datos preclínicos no revelaron un peligro especial para los humanos.

Los estudios de toxicología reproductiva en ratas y conejos indicaron que la corifolitropina alfa no afecta negativamente la fertilidad. La administración de corifolitropina alfa a ratas y conejos, antes e inmediatamente después del apareamiento, y durante el inicio del embarazo, causó embriotoxicidad. En conejos, cuando se administra antes del apareamiento, se ha observado teratogenicidad. Tanto embriotoxicidad como la teratogenicidad se consideran una consecuencia del estado superovulatorio del animal no capaz de soportar un número de embriones por encima de un techo fisiológico. La importancia de estos resultados sobre el uso clínico de Elonva es limitada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

~~Citrato de sodio~~
~~Sacarosa~~
~~Polisorbato 20~~
~~Metionina~~
~~Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)~~
~~Agua para inyección~~

Según lo autorizado en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, el producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

6.3 Período de estabilidad

~~36~~ **X (según lo aprobado en el registro sanitario)** meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en el refrigerador (~~2~~ **X (según lo aprobado en el registro sanitario)** °C – ~~8~~ **X (según lo aprobado en el registro sanitario)** °C). Para su conveniencia, la paciente puede almacenar el producto a una temperatura de ~~25~~ **X (según lo aprobado en el registro sanitario)** °C o menos, durante un período de no más de ~~1~~ **X (según lo aprobado en el registro sanitario)** mes.

No congelar.

Mantener la jeringa en la caja para proteger dela luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Elonva se presenta en ~~jeringas prellenadas Luer lock de 1 mL (vidrio hidrolítico tipo I), cerradas con émbolo de elastómero de bromobutilo y tapa protectora. La jeringa está equipada con un sistema automático de seguridad para prevenir las lesiones por pinchazo de la aguja después de su uso y se~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

~~embala junto con una aguja de inyección estéril. Cada jeringa precargada contiene 0,5 mL de solución inyectable.~~ **(según lo aprobado en el registro sanitario)**

Elonva está disponible en envases de ~~1~~ **X** jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No use Elonva si la solución no es clara.

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL